

Pikrat: Nadeln aus Aceton, Zers.-Pkt. 210°.

3.000 mg Sbst.: 0.432 ccm N₂ (12°, 768 mm).

C₉H₁₀N₂. 2C₉H₉O₇N₃. Ber. N 18.3. Gef. N 17.4.

Reduktion des Tetrahydromethylnaphthyridins vom Schmp. 63°.

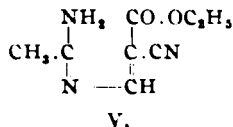
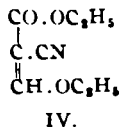
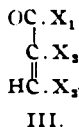
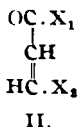
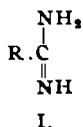
0.3 g Tetrahydrid in 30 ccm Amylalkohol wurden mit 1.8 g Natrium wie oben beschrieben reduziert. Als Hauptprodukt wurden Nadeln vom Schmp. 78—79° erhalten, welche ein Pikrat in Nadeln vom Schmp. 209° bildeten. Die Mischprobe des Pikrates mit dem Pikrat von Dekahydro-methyl-naphthyridin schmolz bei 209—210°.

151. Zoltán Földi und András Salamon: Beitrag zur Bildung von Pyrimidin-Ringen.

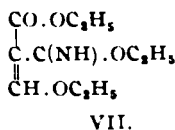
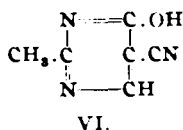
[Aus d. Forschungslaborat. d. Chinoin A.-G., Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 30. Mai 1941.)

Ein oft eingeschlagener Weg zum Aufbau von Pyrimidin-Ringen ist der einer Reaktion zwischen Verbindungen vom Typus I und II. In II bedeuten X₁ und X₂ ein-, zwei- oder dreiwertige reaktionsfähige Atomgruppen. Als solche sind u. a. die enolischen Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppen, die Alkoxy-Gruppen des Carbalkoxy-Radikals, das Stickstoffatom der Nitril-Gruppe bekannt und oft verwendet. Beim Aufbau von Pyrimidin-Verbindungen, welche bei der Synthese des Vitamins B₁ von Bedeutung sind,



Ia'; R = CH₃



a; R = OC₂H₅

b; R = NH₂

c; R = OH

d; R = NH.NH₂

verwendet man oft Ausgangsstoffe (III), welche drei — zum Aufbau des Pyrimidin-Ringes geeignete — reaktionsfähige Atom-Gruppen enthalten. Diese drei reaktionsfähigen Atom-Gruppierungen können voneinander verschieden sein. Da jedoch an dem Aufbau des Pyrimidin-Ringes nur zwei dieser Atom-Gruppierungen teilnehmen können, stellt sich die Frage von selbst, welche zwei von den drei reaktionsfähigen Gruppen bevorzugt werden. Todd und Bergel¹⁾ beschreiben die Kondensation von IV mit Ia. Die

¹⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 364.

drei reaktionsfähigen Atom-Gruppierungen sind hier die enolische Äthoxy-Gruppe, die Äthoxy-Gruppe des Carbäthoxy-Radikals und das Stickstoffatom der Cyan-Gruppe. Die drei reaktionsfähigen Gruppen sind daher in diesem Falle voneinander verschieden. Von diesen drei Atom-Gruppierungen scheint die enolisierte Äthoxy-Gruppe die am meisten bevorzugte zu sein, so daß diese Gruppe beim Aufbau des Pyrimidin-Ringes als erste teilnimmt. Es gelang Todd und Bergel bei milden Reaktionsbedingungen mittels dieser enolischen Äthoxy-Gruppe eine Bindung mit dem Acetamidin unter Bildung von V herzustellen und sodann V in alkalischem Medium in VI überzuführen. Am Aufbau des Pyrimidin-Ringes nahmen daher die Äthoxymethylen- und die Carbäthoxy-Gruppe teil, nicht aber die Cyan-Gruppe, welche sich unter den von Todd und Bergel verwendeten Bedingungen am wenigsten reaktionsfähig verhielt.

Wir haben festgestellt, daß die Reihenfolge in der Reaktionsfähigkeit eine andere wird, wenn man die Cyan-Gruppe in die Iminoäther-Gruppe überführt. In Verbindung VII nehmen die enolische Äthoxy-Gruppe und die Äthoxy-Gruppe der Iminoäther-Gruppe am Pyrimidin-Ringschluß teil; es entsteht VIIIa. Die Carbäthoxy-Gruppe erwies sich daher in diesem Falle als die am wenigsten reaktionsfähige.

Wir haben ferner die interessante Beobachtung gemacht, daß man in der Reihenfolge der Reaktivität der beiden konkurrierenden Gruppen (der Cyan- und der Carbäthoxy-Gruppe) in V einen Wechsel mit einfachen Mitteln herbeiführen kann. Wird nämlich die wäßrige Lösung von V einfach gekocht, so entsteht nicht VI sondern VIIIa. Hierbei muß man das Vorhandensein von Alkali völlig vermeiden. Da V in einem alkalischen Reaktionsmittel entsteht und daher sehr leicht mit Spuren von Alkali verunreinigt ist, ist es zweckmäßig die wäßrige Lösung von V durch Zugabe von wenig Essigsäure oder Salzsäure schwach sauer zu halten. Die Überführung von V in VIIIa geht bedeutend glatter vonstatten, als die Überführung von V — nach Todd und Bergel — in VI. Ja sogar das Pikrat von V geht beim Schmelzen in das Pikrat von VIIIa über.

Beschreibung der Versuche.

α -Cyan- β -acetamidin-acrylsäure-äthylester (V).

Es wurde nach Todd und Bergel¹⁾ hergestellt. Zur Charakterisierung stellten wir das Pikrat dar. 0.1 g V gelöst in etwa 1—2 ccm Methanol, wurde mit 20 ccm kalt gesättigter wäßr. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Nach kurzem Stehenlassen und Kratzen schied sich das Pikrat in feinen Körnchen aus. Es wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vak. getrocknet. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes beobachtet man zwischen 140° und 144° ein rasch vorübergehendes Schmelzen und ein sofortiges Erstarren. Nach weiterem Erhitzen tritt ein allmähliches Schmelzen ein, bis zwischen 170° und 175° (Schmp. des Pikrats von VIIIa) eine klare Schmelze entsteht.

2-Methyl-4-amino-5-carbäthoxy-pyrimidin (VIIIa) aus V über VII.

3.61 g V werden mit 0.92 g absol. Alkohol übergossen und bei Eiskühlung mit HCl gesättigt. Das teilweise ölige, teilweise krystalline Reaktionsgemisch wird nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank — zwecks Entfernung

des überschüss. Chlorwasserstoffs — im Vak. bei 0° gehalten. Die Gewichtszunahme beträgt etwa 1.1 g. Man gibt zu dem Rückstand eine Lösung von 0.9 g Natrium in 25 ccm absol. Alkohol und erhitzt $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen wird der Niederschlag durch Zentrifugieren abgeschieden, die klare Lösung mit etwa 0.4 ccm Essigsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung hinterließ 1.6 g eines Rückstandes, welcher aus 10 ccm heißem Wasser etwa 0.52 g lange Nadeln lieferte, die bei 122° schmolzen. Die Mutterlauge gab nach Einengen eine zweite Krystallisation mit einem Schmp. von etwa 114°. Die Substanz mit dem Schmp. 122° zeigte mit dem nach der folgenden Vorschrift erhaltenen 2-Methyl-4-amino-5-carbäthoxy-pyrimidin keine Schmelzpunktserniedrigung.

2-Methyl-4-amino-5-carbäthoxy-pyrimidin (VIIIa) aus V.

1 g V wird mit 10 ccm Wasser übergossen und — u. U. nach Zugabe von wenig Essigsäure — 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten krystallisieren etwa 0.68—0.72 g VIIIa aus; Schmp. 122°. Die Verbindung sublimiert bei 0.4 mm um 105—125°. Das Sublimationsprodukt schmilzt wieder bei 122°. Das Pikrat dieser Verbindung ist schwerlöslich in Wasser und schmilzt um 175°.

Zwecks Identifizierung wurde das Amid VIIIb hergestellt. 40 g der Verbindung vom Schmp. 122° wurden fein gepulvert und mit 200 ccm Ammoniaklösung (d 0.91) etwa 70 Stdn. geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren erhielten wir etwa 20 g des Amids vom Schmp. 260—261°. Nach Lösen in 190 ccm Alkohol in der Wärme und in etwa 50 ccm 10-proz. Salzsäure krystallisierten bei Abkühlen etwa 19 g des Chlorhydrats von VIIIb.

0.0456 g Sbst.: 11.6 ccm N (23.5°, 756 mm). — 0.1194, 0.4352 g Sbst.: 6.15, 7.2 ccm $n_{D,10}^{\circ}$ -AgNO₃.

C₆H₈ON₄, HCl (188.63). Ber. N 29.71, Cl 18.80. Gef. N 29.13, Cl 18.27, 18.88.

2-Methyl-4-amino-pyrimidin-carbonsäure-(5) (VIIIc).

1.8 g (VIIIa) wurden mit 18 ccm 2.5-proz. wäßr. Natronlauge etwa 5 Min. auf 90° erhitzt. Nach dem Abkühlen mit 0.65 ccm Eisessig angesäuert, schieden sich 1.3 g Krystalle von VIIIc ab; Schmp. 275°. Leicht löslich in Sodalösung, in verd. Alkalien und verd. Mineralsäuren.

0.2018 g Sbst. verbr. 13.3 ccm $n_{D,10}^{\circ}$ -NaOH (Phenolphthalein); ber. 13.18 ccm $n_{D,10}^{\circ}$ -NaOH.

C₆H₇O₂N₃. Ber. Mol.-Gew. 153.15. Gef. Mol.-Gew. 154.54.

2-Methyl-4-amino-pyrimidin-carbonsäure-(5)-hydrazid (VIIId).

3.7 g von VIIIa, 10 ccm Hydrazinhydrat, 25 ccm Wasser wurden 1 Stde. gekocht. Nach Abkühlen schieden sich 2.2 g VIIIId aus. Schmp.: 220°. Schwer löslich in Wasser, leicht löslich in verd. Mineralsäuren.

0.0504 g Sbst.: 18.1 ccm N (21°, 757 mm).

C₆H₉ON₃ (167.18). Ber. N 41.90. Gef. N 41.53.